

УДК 591.112.1

ФИЗИОЛОГИЯ

Академик АН УССР Е. Б. БАБСКИЙ, С. Ю. БЕРДЯЕВ, В. А. МАКАРЫЧЕВ

**АВТОМАТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ МИОКАРДИАЛЬНЫХ
ВОЛОКОН, ВЫЗВАННАЯ ИЗМЕНЕНИЯМИ ИОННОЙ
ПРОВОДИМОСТИ МЕМБРАНЫ**

Согласно современным представлениям явление автоматии сердца обусловлено развитием медленной диастолической деполяризации мембраны волокон водителя ритма сердца (¹⁻³). Эта диастолическая деполяризация, достигнув критического уровня, вызывает возникновение распространяющегося по миокарду потенциала действия (п.д.). Природа процессов, ответственных за развитие медленной диастолической деполяризации недостаточно ясна. Некоторые исследователи (⁴⁻⁶), применив метод фиксации напряжения, обнаружили наличие во время диастолы входящего тока который они объясняют уменьшением во времени калиевой проводимости. Однако нельзя считать исключенным значение и некоторых других процессов, происходящих на мембране.

Один из методов, который может быть применен для выяснения характера изменений ионной проницаемости, приводящих к медленной диастолической деполяризации и автоматической активности, — это воздействие на миокардиальные волокна веществами, меняющими определенным образом проницаемость мембраны по отношению к тем или другим ионам. Этот метод применил Müller (⁷), видевший возникновение автоматической активности в волокнах трабекул сердца овцы и теленка при отсутствии калия и кальция в растворе, омывающем мышечные волокна. Результаты были объяснены тем, что при исключении K^+ из раствора понижается калиевая проводимость мембраны, а при недостатке Ca^{2+} повышается натриевая ее проводимость. Такие же способы воздействия на мембрану были применены нами.

Методика. Объектом эксперимента были спонтанно не сокращавшиеся полоски миокарда желудочка сердца лягушки, находившиеся в кювете с раствором Рингера обычного состава ($NaCl$ 110 мМ, KCl 2,5 мМ, $CaCl_2$ 1,8 мМ, $NaHCO_3$ 2,4 мМ) или с тем же раствором, из которого были исключены некоторые ионы или добавлены тетраэтиламмоний хлорид (ТЭА) или этилендиаминотетраацетат (ЭДТА): ТЭА в концентрациях — 5—15 мМ, ЭДТА — 0,03—0,05 мМ. Потенциалы действия регистрировались внутриклеточными стеклянными микроэлектродами, заполненными 3 М раствором KCl , по общепринятой методике. Опыты проводились при 15—22°, причем в каждом опыте температура в кювете поддерживалась на постоянном уровне с точностью до 0,1°. рН всех растворов был 7,3. Всего было проведено 64 опыта.

Результаты экспериментов. Полоска миокарда, находившаяся в растворе Рингера обычного состава или в том же растворе, но без $CaCl_2$, не обнаруживала спонтанной активности. Не наблюдалось также автоматической активности волокон миокарда при исключении ионов K^+ или ионов Ca^{2+} из раствора Рингера. Если же из раствора Рингера удаляли ионы Ca^{2+} и одновременно уменьшали концентрацию ионов K^+ до 0,6 мМ или полностью исключали их, то в 6 опытах из 9 через 30—45 мин. начиналось спонтанное генерирование п.д. с частотой 8—12 в мин. (рис. 1А). Потен-

дал покоя при этом заметно не изменялся. Добавление KCl до концентрации его в обычном растворе Рингера устраняло спонтанную активность. Таким образом, эти данные, полученные в экспериментах на миокарде желудочка лягушки, подтверждают результаты опытов, проведенных на мышечных волокнах сердца теплокровных (¹).

Добавление к раствору Рингера ТЭА, который, как известно, резко уменьшает калиевую проводимость, при его концентрации 5—15 мМ вызвало в 6 опытах из 9 через длительное время (40 мин.— 4 часа) возникновение спонтанной активности. Вначале п.д. следовали друг за другом с интервалом 3—5 мин., затем постепенно учащались до 4—20 в минуту (рис. 1Б). При действии на миокард ТЭА, добавленного в раствор Рингера, не содержащий ионов Ca^{2+} , п.д. возникали раньше (через 20 мин.— 1,5 часа); частота их была той же, что и при действии ТЭА, добавленного к обычному раствору Рингера.

ЭДТА 0,03—0,05 мМ вызывал через 2—3 мин. появление регулярной спонтанной активности с частотой 20—30 в 1 мин. (рис. 1Г). При этом максимальный диастолический потенциал либо соответствовал величине мембранного потенциала до воздействия ЭДТА, либо был уменьшен на несколько милливольт. При действии ЭДТА 0,1 мМ возникало на фоне вызванной этим деполяризации спонтанное генерирование резко удлиненных п.д. низкой амплитуды (рис. 1В). Под влиянием же ЭДТА в концентрации 0,5 мМ быстро развивалась стойкая деполяризация, достигавшая уровня плато исходного п.д., и не наблюдалось возникновения спонтанной активности. При отмывании же ЭДТА, примененного в концентрации 0,5 мМ, по мере того как восстанавливался исходный потенциал покоя возникали спонтанные п.д. со все более увеличивавшейся амплитудой.

Следует отметить, что при всех исследованных нами воздействиях спонтанная активность нередко появлялась и в том случае, когда в течение всего опыта не производилось электрических раздражений миокарда. В ряде случаев 1—2 одиночных электрических стимула провоцировали возникновение спонтанной активности в форме повторных разрядов или непрерывно генерируемых п.д. Лишь в одном из наших опытов мы наблюдали предшествующую п.д. медленную диастолическую деполяризацию. Мы объясняем это тем, что лишь отдельные миокардиальные волокна становятся водителями ритма, генерирующими распространяющиеся по миокарду п.д. и тем самым навязывающими свой ритм всем остальным мышечным волокнам. Поэтому очень мала возможность попадания электрода именно в такие волокна, ставшие генераторами импульсов.

Обсуждение результатов. Полученные нами экспериментальные данные показывают, что происходящее при уменьшении концентрации или исключении ионов K^+ из раствора Рингера понижение калиевой проводимости мембраны не сопровождается возникновением спонтанной активности. Понижение же калиевой проводимости под влиянием ТЭА имеет следствием спонтанное генерирование импульсов. Эффек-

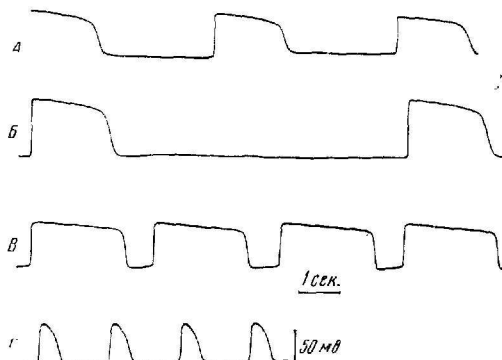


Рис. 1. Потенциалы действия миокардиальных волокон (спонтанная активность). А — под влиянием исключения ионов K^+ и Ca^{2+} из раствора Рингера; Б — при действии тетраэтиламмония хлорида в концентрации 5 мМ; В — при действии ЭДТА в концентрации 0,1 мМ (отмечается предшествующая п.д. медленную диастолическую деполяризацию), Г — при действии ЭДТА в концентрации 0,03 мМ

ты, однако, в этом случае развиваются очень медленно и частота п.д., как правило, очень невелика. Воздействие на калиевую проницаемость дает более выраженный эффект, если оно сочетается с одновременным исключением Ca^{2+} из омывающего полосу раствора. Это можно объяснить тем, что при недостатке K^+ в среде или при воздействии ТЭА понижается калиевая проводимость мембраны, а недостаток Ca^{2+} вызывает повышение натриевой ее проводимости.

Мы придаем существенное значение тому факту, что под влиянием ЭДТА, связывающего ионы Ca^{2+} , возникает регулярная и относительно частая спонтанная активность при нормальном содержании ионов K^+ в растворе. Очевидно, что происходящего при связывании ионов Ca^{2+} значительного увеличения натриевой проводимости само по себе достаточно для возникновения диастолической деполяризации, приводящей к генерированию распространяющегося п.д.

Заслуживает быть отмеченным тот факт, что раствор Рингера, к которому не был добавлен при его приготовлении CaCl_2 , не вызывает подобного эффекта. По всей вероятности, причина этого заключается в том, что в межклеточных пространствах сохраняются следы кальция, который поступает в раствор, омывающий мышечные волокна. Таким образом, полное исключение Ca^{2+} из внешней среды мышечных волокон достигается лишь при добавлении к лишенному этого иона раствору ЭДТА.

На основании всего изложенного мы полагаем, что причиной возникновения ритмической автоматии миокардиальных волокон является одновременное понижение калиевой проводимости и увеличение натриевой проводимости мембраны. При этом большее значение, по-видимому, имеет повышение натриевой проводимости. В результате таких изменений мембраны и достигается ее медленная диастолическая деполяризация.

Привлекает внимание то, что факторы, вызывающие в наших опытах спонтанную автоматию, значительно удлиняют плато п.д. Возможно, что развитие медленной диастолической деполяризации связано с повышенной проводимостью не блокируемого тетродотоксином «медленного» натриевого канала, существование которого доказывается в ряде исследований последних лет (⁸, ⁹).

Институт нормальной и патологической физиологии
Академии медицинских наук СССР
Москва

Поступило
8 XII 1969

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ M. H. Draper, S. Weidmann, J. Physiol. (London), **115**, 74 (1951). ² W. Trautwein, K. Zink, Pflügers Arch. ges. Physiol., **256**, 68 (1952). ³ T. C. West, J. Pharmacol. and Exp. Therap., **115**, 283 (1955). ⁴ M. Vassalle, Am. J. Physiol., **210**, 1335 (1966). ⁵ D. Noble, R. W. Tsien, J. Physiol., **195**, 185 (1968). ⁶ K. Peper, W. Trautwein, Pflügers Arch., **309**, 356 (1969). ⁷ P. Müller, Helv. physiol. et pharmacol. acta, **23**, № 1, 38 (1965). ⁸ O. Rougier, G. Vassort et al., C. R., **266**, 802 (1968). ⁹ O. Rougier, G. Vassort et al., Pflüg. Arch., **308**, 91 (1969).